



Title	Capusular hyaluronic acid of Group A Streptococci hampers their invasion into human pharyngeal cells
Author(s)	桑田, 啓貴
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42468
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	桑 田 啓 貴
博士の専攻分野の名称	博 士 (歯 学)
学 位 記 番 号	第 1 6 1 2 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 13 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 歯学研究科歯学基礎系専攻
学 位 論 文 名	Capusular hyaluronic acid of Group A Streptococci hampers their invasion into human pharyngeal cells. (A群レンサ球菌の細胞付着・侵入に関する菌体表層莢膜ヒアルロン酸の影響)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 浜 田 茂 幸 (副査) 教 授 恵 比 須 繁 之 講 師 永 田 英 樹 講 師 豊 澤 悟

論 文 内 容 の 要 旨

A群レンサ球菌 (GAS) はヒトに対して病原性を示す通性嫌気性のグラム陽性球菌である。本菌の感染により喉頭炎をはじめ多様な病変を生じるが、近年、侵襲性で、毒素ショック症候群様病変を引き起こす病型 (TSLS) の存在が注目されている。GAS の感染には、宿主の生理的・物理的な排除機構に抗し、上皮に付着・定着することが重要である。本菌の細胞付着・侵入に際して、菌体表層構造物をはじめ種々の病原因子が関与している。その1つに莢膜ヒアルロン酸が挙げられる。莢膜には抗貪食能等が知られているが、上皮細胞への付着・侵入における機能については不明である。本研究では、ヒアルロン酸合成酵素を不活化した変異株を作製し、親株と変異株の *in vitro* における上皮細胞への付着・侵入能について検討を加えた。GAS 被験菌株として、TSLS 由来の SSI-1 株 (M3 型) を主として用いた。また、必要に応じて咽頭炎由来の 282S1 株 (M18 型) 及び S43 株 (M6 型) を供試した。上気道感染のモデル細胞としては、ヒト咽頭部由来株化上皮細胞 HEp-2 を用いた。遺伝子の相同組換えにより、莢膜を持たない hasA 不活化変異株を作製した。莢膜保有株 SSI-1 株は 1 cfu 当たり 13.0fg の莢膜を保有するのに対して、莢膜非保有変異株 E1-1 株は検出限界以下であった。これらの株を用いてヒト咽頭部由来上皮細胞 HEp-2 細胞への侵入能および付着能を調べたところ、E1-1 株は SSI-1 株よりも高率に細胞へ付着・侵入した。別の M 血清型の莢膜保有株、非保有株 (282S1 と TX72、S43 と S43Tn7) でも同様に莢膜非保有株の方が莢膜保有株よりも高い侵入・付着能が認められた。GAS の HEp-2 細胞への付着・侵入を透過型電子顕微鏡により観察すると、HEp-2 細胞表面の微絨毛様構造物が菌体を取り囲み、また、細胞内に侵入した菌は食胞内のみならず細胞質内でも観察された。また、GAS 感染時に菌体をフィブロネクチンで前処理することによって細胞への GAS の付着・侵入が亢進した。細胞内に侵入した GAS の生存時間は、SSI-1 株の方が E1-1 株よりも長かった。さらに、マウス腹腔内に GAS を感染させたとき、SSI-1 株は E1-1 株と比べて、約 10^5 倍も強力な致死毒性を発揮した。

以上の結果より、GAS ムコイド型野生株が莢膜を喪失すると、GAS の宿主細胞への付着・侵入能が亢進するが、一旦細胞内に侵入した GAS は莢膜保有株のほうが非保有株より長時間生存するため、最終的には宿主に対してより強力な病原性を発揮することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、A群レンサ球菌（GAS）の上気道感染における、莢膜ヒアルロン酸の影響について検討したものである。GASの莢膜には抗貪食作用が古くから知られているが、上皮細胞への付着・侵入における機能については不明であった。劇症型GAS感染症由来のSSI-1株と同株に由来する莢膜欠失株および莢膜強発現株を被験株とし、これらの菌株の上皮細胞への付着・侵入を比較検討した。その結果、SSI-1株と莢膜強発現株は細胞への侵入が低いのに対し、莢膜欠失株が高度の侵入性を示すことを明らかにした。一方、SSI-1株は一旦細胞内に侵入すると細胞内で長く生存し続け、結果として、宿主に対し致死作用を発揮することが示された。

本研究はGASの莢膜が同菌の上皮細胞への侵入・付着と細胞内での生存に大きな影響を有することを明らかにしたものであり、博士（歯学）の学位に値するものと認める。